

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



17

PCT/HU99/00102

REC'D 26 JAN 2000	
WIPO	PCT

09/856517

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

## ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P9803034

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

RICHTER Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Magyarországon

1998. 12. 29. napján 47839/98 iktatószám alatt,

Eljárás 1-(aminometil)-ciklohexán ecetsav előállítására

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2000. év 01. hó 10. napján

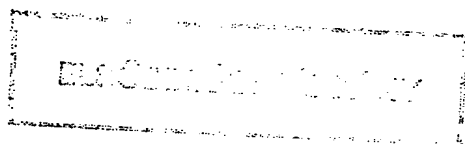
  
a Szabadalmi Főosztály vezetője

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

pag 303k



ELSŐBBSÉG  
PÉLDÁWT



**Eljárás 1-(aminometil)-ciklohexil-ecetsav**

**előállítására**

Bejelentő: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

Feltalálók: Dr. Gizur Tibor okl. vegyészmérnök 40%, Budapest

Lengyel Zoltánné dr. okl. vegyészmérnök 30%, Budapest

Szalai Krisztina okl. vegyészmérnök 30%, Budapest

A bejelentés napja: 1998. 12. 19.

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 1-(aminometil)-ciklohexil-ecetsav előállítására új (II) általános képletű 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsavszármazék köztitermékeken keresztül, ahol R jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, difenilmetilcsoport vagy ezek aromás gyűrűn 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituált származékai.

Az (I) képletű 1-(aminometil)-ciklohexil-ecetsav, más néven gabapentin, a GABA antagonist gyógyszerkészítmény hatóanyaga. Előállítására több módszer is ismeretes az irodalomból.

A módszerek túlnyomó többségénél egy köztiterméket savasan hidrolizálnak, majd az így kapott gabapentin-hidroklorid sóból ioncserélő gyanta alkalmazásával nyerik ki a gabapentint. Ilyen eljárást ismert a DE 2 460 891 számú német szabadalmi dokumentum, amelyben az 1,1-ciklohexil-diecetsav-anhidridből hidroxámsavat készítenek, majd azt Lossen-féle lebontással alakítják a termék hidrogénklorid sójává. Ugyancsak az 1,1-ciklohexil-diecetsav-anhidridből kiinduló módszert ismert az US 4 024 175 számú USA szabadalmi dokumentum. Az anhidridet először félmetilészter fél sóvá alakítják, majd abból fél sav félazid származékot képeznek. E termékből Curtius lebontással kapják a gabapentin sósavas sóját.

Hasonlóan gabapentin-hidroklorid só képződik az EP 414 274 számú európai szabadalmi dokumentumban ismertett eljárás végeredményeképpen. Eszerint 1-(nitrometil)-ecetsav alkilésztert katalitikusan hidrogénezéssel 2-aza-spiro[4.5]dekan-3-on származékká alakítanak. Ez utóbbi laktámszármazékból sósavas forralással kapják a gabapentin sósavas sóját és ebből ioncserélő alkalmazásával izolálják a gabapentint.

A fent ismertett eljárások több hátránnyal is rendelkeznek. Mindegyikben sósavas só formájában kapják a gabapentint és ebből azt csak bonyolult, munkaigényes és költséges ioncserés eljárással tudják kinyerni. A nem kívánt mellékreakcióként fellépő laktámképződés

elkerülése szintén költséges és munkaigényes technikát igényel. További hátránya még ezen eljárásoknak az élet- és balesetveszélyes reagensek mint pl. káliumcianid, nátriumazid, illetve a költséges nyomástartó berendezések használata.

A laktámvegyület és a gabapentinhidroklorid képződését, így a költséges ioncserés eljárás alkalmazását elkerüli az EP 414 275 számú európai szabadalmi dokumentumban ismertetett eljárás, mely szerint ciano-ciklohexán-maleinsavészter származékokat lúgosan hidrolizálnak, dekarboxileznek, majd végül a nitrilcsoportot katalitikusan hidrogénezik. A dokumentum viszont nem tesz említést ezen ciano-ciklohexán-maleinsavészter származékok előállításáról, noha ezek szintézise többlépéses, igen munkaigényes eljárás. Fontos kiemelni, hogy ciklohexanonból kiindulva négy lépés szükségeltetik a maleinsavészter származékok előállításáig, azaz a gabapentinig vezető szintézisút így összesen hét lépésből áll. A dokumentum továbbá - ellentétben más, gabapentin előállítást leíró dokumentumokkal (például EP 414 274) - nem tesz említést a kapott gabapentin tisztaságáról.

A találmány célkitűzése ezért olyan gazdaságos, ipari méretekben alkalmazható eljárás kidolgozása gabapentin előállítására, amellyel a fent ismertetett eljárások hátrányai kiküszöbölhetők, és egyszerű körülmények között, kevesebb lépéssel, jó termeléssel, nagy tisztaságú (I) képletű végtermék állítható elő.

A találmány szerinti eljárással a gabapentin előállítása úgy történik, hogy

- a) (VI) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-alkilésztert - ahol  $R_2$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -, nitrometánnal bázis jelenlétében (V) általános képletű 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav alkilészterre - ahol  $R_2$  jelentése a fenti - alakítjuk; majd ezt elhidrolizáljuk vizes-metanos káliumhidroxid oldattal (IIa) képletű 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsavvá, majd a (IIa) képletű 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsavat oldószerben katalizátor jelenlétében hidrogénezük és így a kívánt (I) képletű terméket kapjuk, vagy
- b) (VI) általános képletű ciklohexilidén ecetsav alkilésztert - ahol  $R_2$  jelentése a fenti - vizes-

metanolos káliumhidroxid oldattal elhidrolizálunk (IV) képletű ciklohexilidén ecetsavvá; a kapott (IV) képletű ciklohexilidén-ecetsavat egy  $R_1-X$  általános képletű reagenssel - ahol  $R_1$  jelentése benzilcsoport, difenilmetilcsoport vagy adott esetben ezek aromás gyűrűn 1-4 szénatomos alkil vagy alkoxicsoporthal szubsztituált származékai és X jelentése halogénatom - reagáltatva a megfelelő (III) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav származékká - ahol  $R_1$  jelentése a fenti - alakítjuk, majd ezen köztiterméket nitrometánnal a (IIb) általános képletű 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav származékká - ahol  $R_1$  jelentése a fenti - alakítjuk, a keletkező (IIb) általános képletű köztiterméket oldószerben katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. Az (1) reakcióséma a találmány szerinti eljárást szemlélteti.

A találmány alapja az a felismerés, hogy az irodalomból eddig nem ismert (II) általános képletű vegyületek atmoszférikus nyomáson végrehajtott redukciója azonnal a tiszta, kívánt végterméket eredményezi.

Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy (II) általános képletű vegyületeket a redukciós lépés kiindulási vegyületeiként használva nem képződik laktámvegyület, hanem azonnal nagytisztaságú gabapentint kapunk. A korábbi megoldások ismeretében ez egyáltalán nem volt várható, hiszen az irodalomból (lásd pl. EP 414 274) ismert az ilyen jellegű vegyületek erős laktám képződési hajlama.

A kiindulási vegyületeként használt (VI) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-alkilészter előállítása az irodalomból ismert módon, ciklohexanon és a megfelelő dietilfoszfono-ecetsav észter reakciójával történhet.

Az utolsó hidrogénezési lépésnél katalizátorként a hidrogénezéseknél általánosan használt katalizátorokat alkalmazhatjuk, így nemesfém-katalizátorokat, mint pl. ródium vagy palládium. Raney-nikkel vagy kobaltkatalizátorokat, adott esetben hordozón, pl. szénen. A találmány szerinti eljárásnál előnyösen csontszenes palládium katalizátort alkalmazunk, még előnyösebben a redukálandó anyagra mérve 10 % mennyiségben.



A hidrogénezésnél inert szerves oldószert használunk, előnyösen egy 1-4 szénatomos alkoholt, még előnyösebben metanolt. A hidrogénezést 10-50 °C hőmérsékleten és 1-20 kPa nyomáson, előnyösen szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hajtjuk végre.

A ciklohexilidén-ecetsavészter nitrometánnal történő Michael-addícióját bázis, előnyösen káliumhidroxid jelenlétében végezzük.

Az alkilészter csoport hidrolízisét bázissal, előnyösen vizes-metanolos káliumhidroxid oldattal végezzük szobahőmérsékleten, majd a szabad savat 10%-os kálium-dihidrogénfoszfát oldattal szabadítjuk fel.

A terméket a katalizátor kiszűrése után bepárlással izoláljuk. A bepárlás után kapott termék 98-99% tisztaságú. A termelés 50-70%-ot ér el.

A találmány szerinti eljárás előnyeit a következőkben foglalhatjuk össze:

- a kapott termék nagytisztaságú,
- a reakciólépések száma az eddig ismert eljárásokénál kevesebb,
- nem képződik nehezen feldolgozható laktámvegyület
- nem igényel speciális nyomástartó berendezéseket és drága katalizátort,
- a végterméket bonyolult ioncserés technika alkalmazása nélkül nyeri ki,
- nem alkalmaz mérgező, veszélyes anyagokat.

### Példák

#### 1. példa

##### a) 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav előállítása

4.3 g (0,02 mól) 1-(nitrometil) ciklohexil-ecetsav metilésztert feloldunk 50 ml metanol és 20 ml 10%-os káliumhidroxid oldat elegyében. Az oldatot szobahőmérsékleten 24 órán át kevertetjük, majd a metanolt vákuumban kidesztilláljuk. A maradék vizes oldat pH-ját 10%-



os káliumdihidrogén foszfát oldattal 7-re állítjuk. Az oldatot 3 x 30 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk nátriumsulfáttal, majd bepároljuk.

Termelés: 3,2 g (80%) olaj, címszerinti vegyület.

#### b) 1-(aminometil)-ciklohexil-ecetsav előállítása

2,01 g (0,01 mól) 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsavat feloldunk 50 ml metanolban és 0,2 g csontszenes palládium jelenlétében atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, majd az oldatot 10 ml térfogatra pároljuk. A maradékhoz 20 ml tetrahidrofuránt adunk. A kivált kristályos terméket szűrjük, szárítjuk.

Termelés: 1,3 g (80%) címszerinti vegyület. Olvadáspont: 164-169 C°

---

## 2. példa

### 1-(aminometil)-ciklohexil-ecetsav előállítása

5 g (0,017 mól) 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav benzilésztert feloldunk 50 ml metanolban s hozzáadjuk 50 ml metanolban előhidrogénezett 0,5 g 10%-os csontszenes palládium katalizátorhoz. Az elegyet szobahőfokon és atmoszférás nyomáson hidrogénezzük a számított hidrogénmennyiség felvételéig, a katalizátort kiszűrjük, az oldatot kb. 15 ml-re bepároljuk és 30 ml THF hozzáadásával kicsapjuk a terméket.

---

Termelés: 1,5 g (51%). Op: 168°C

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 1-(aminometil)-ciklohexil-ecetsav és gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására *azzal jellemezve*, hogy

a) (VI) általános képletű ciklohexilidén ecetsav alkilésztert, - ahol  $R_2$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -, nitrometánnal bázis jelenlétében a (V) 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav alkilészterre alakítjuk, - ahol  $R_2$  jelentése a fenti -, majd ezt vizes-metanolos káliumhidroxid oldattal a (IIa) képletű 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsavvá hidrolizáljuk, végül a (IIa) képletű 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsavat oldószerben katalizátor jelenlétében hidrogénezzük és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk vagy

b) (VI) általános képletű ciklohexilidén ecetsav alkilésztert, - ahol  $R_2$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -, vizes-metanolos káliumhidroxid oldattal (IV) képletű ciklohexilidén ecetsavvá hidrolizálunk, a kapott (IV) képletű savat egy  $R_1$ -X általános képletű reagenssel - ahol  $R_1$  jelentése benzilcsoport, difenilmetilcsoport vagy adott esetben ezek aromás gyűrűn 1-4 szénatomos alkil vagy alkoxicsoporttal szubsztituált származékai és X jelentése halogénatom – reagáltatva (III) általános képletű ciklohexilidén ecetsav származékká alakítjuk, ahol  $R_1$  jelentése a fenti, majd ezen köztterméket nitrometánnal (IIb) általános képletű 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav származékká alakítjuk, - ahol  $R_1$  jelentése a fenti -, a keletkező (IIb) általános képletű köztterméket oldószerben katalizátor jelenlétében hidrogénezzük és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás *azzal jellemezve*, hogy  $R_1$ -X általános képletű reagensként egy benzil-halogenidet alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás *azzal jellemezve*, hogy  $R_1$ -X általános



képletű reagensként egy difenilmetil-halogenidet alkalmazunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a hidrogénezést inert szerves oldószerben végezzük.

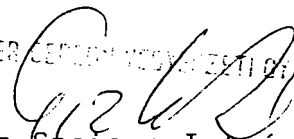
5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy katalizátorként csontszenes palládiumot alkalmazunk.

6. Új (II) általános képletű vegyületek, ahol R jelentése hidrogénatom, benzil-, difenilmetilcsoport vagy adott esetben ezek aromás gyűrűn 1-4 szénatomos alkil vagy alkoxicsoporttal szubsztituált származékai.

7. 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav.

8. 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav benzilészter.

9. 1-(nitrometil)-ciklohexil-ecetsav difenilmetilészter.

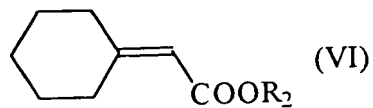
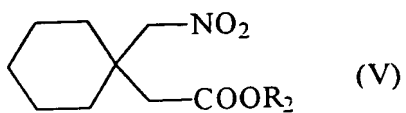
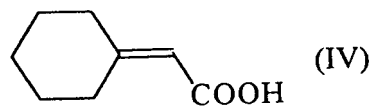
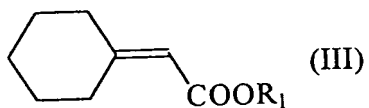
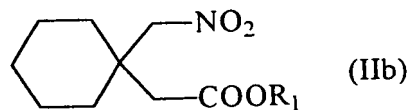
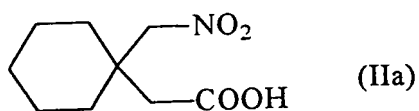
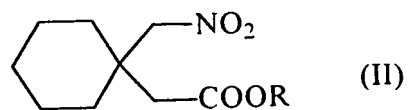
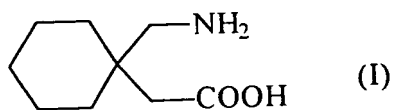
RICHTER GÉPÉSZI VEGYÉSZETI ÉRTÉK R.  
  
Dr. Greiner István  
osztályvezető

pgs 3034

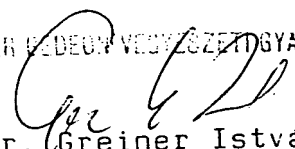
1/2

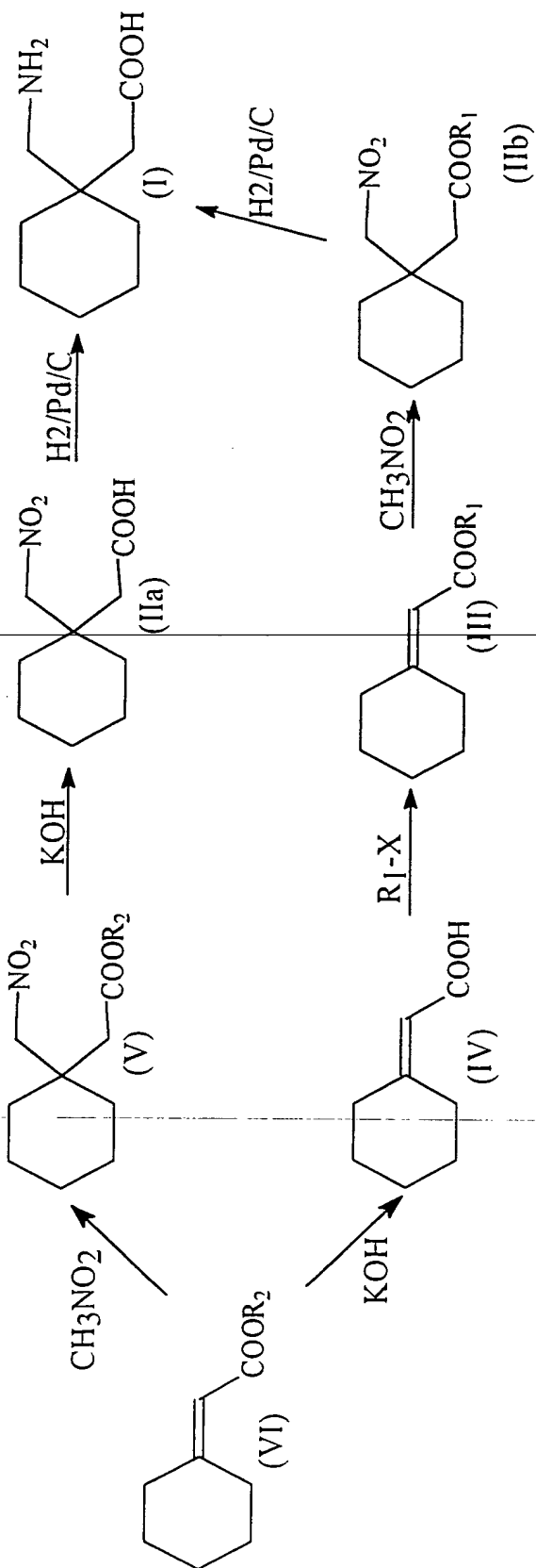
47009

ELSŐBESÉG  
PÉLDÁVAL



RIHTER VEDEON VEZÉSZETISZÁR K

  
Dr. Greiner István  
osztályvezető



(I) reakcióséma

Dr. Greiner István  
osztályvezető



1  
1  
1  
1  
1

1  
1  
1  
1  
1